Lane Medical Library

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Ph. Broemser

Herkunft der Azetonstoffe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

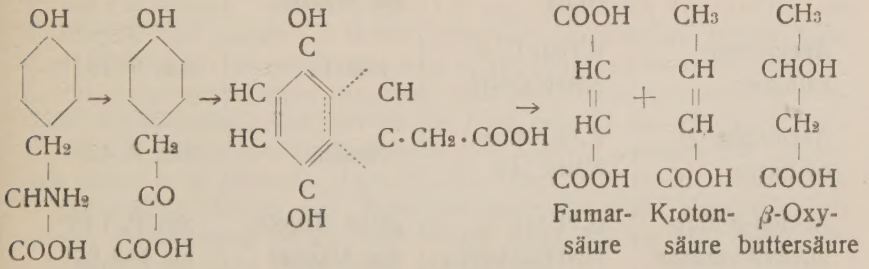
vorgelegt von

Udo Kammermayer
Zahnarzt aus Feldmoching bei München

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G.m.b.H., München, Müllerstraße 27

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität in München

Die Herkunft der Azetonkörper war seit ihrer Entdeckung Gegenstand eifrigster Untersuchung. Zuerst glaubte man, daß die Kohlehydrate die Muttersubstanzen der Azetonkörper wären und verlegte die Bildung der Ketonkörper aus den Kohlehydraten in den Darm, wo sie durch einen besonderen Fäulnisprozeß entstehen sollten. Wie oft auch abnorme Gärungsvorgänge im Darm zu Erklärungsversuchen von Störungen des intermediären Stoffwechsels herangezogen wurden, haben sie sich stets als unrichtig erwiesen, so auch im Falle der Ketonkörperbildung. Später führte man die Ketonkörperbildung auf das Eiweiß als Muttersubstanz zurück, bis Magnus-Levy zeigen konnte, daß die Fette die Hauptquelle der Ketonkörper sind und das Eiweiß nur für einzelne seiner Bruchstücke, für die ringförmigen Aminosäuren, als Muttersubstanz in Frage kommt. Die langen Ketten der Fettsäuren werden nach der Knoop'schen Regel nicht durch Oxydation am End-Kohlenstoff, sondern durch Oxydation an β-Kohlenstoffatom abgebaut. Hierbei entsteht Essigsäure und die um zwei Glieder kürzere Fettsäure. Auf diese Weise kann aus je einem Fettsäuremolekül mit 18 Kohlenstoffatomen nur ein Molekül β-Oxybuttersäure entstehen. Für den tierischen Stoffwechsel haben nur Fettsäuren mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen stoffwechslerische Bedeutung, so daß der Gesamtabbau der zum Umsatz gelangenden Fettsäuren zu β-Oxybuttersäure führen muß. Aus 100 g Neutralfett können etwa 36 g β-Oxybuttersäure entstehen. Nach den Untersuchungen verschiedener Autoren (Dakin 287, Embden, Salomon und Schmidt (10) 292, Baer und Blum 293, Thannhauser und Markowicz 294) kommen von den Eiweißbruchstücken nur das Leuzin und die ringförmigen Aminosäuren in Betracht. Für das Leuzin ist der Uebergang in β-Oxybuttersäure als einer Aminofettsäure mit 6 Kohlenstoffatomen nach den für die Fettsäuren geltenden Regeln nicht verwunderlich. Hingegen kann das Auftreten von Ketonkörpern durch Phenylalanin und Tyrosin dadurch verursacht werden, wenn die Benzolkerne dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel einer Aufspaltung unterliegen. Wir stellen uns diesen Vorgang heute nach folgender Gleichung vor:



Die Eiweißkörper können je nach ihrem Gehalt an Leuzin, Phenylalanin und Tyrosin Ursache zur Ketonkörperausscheidung werden. Maximal können rechnerisch nach Magnus-Levy aus 100 g Eiweiß 30—40 g Ketonkörper werden.

Im Körper entsteht aus β-Oxybuttersäure Azetessigsäure und aus dieser das Azeton. Azeton ist schon in früherer Zeit gelegentlich beobachtet, aber erst von Liebig und Dumas richtig in seiner Zusammensetzung erkannt worden.

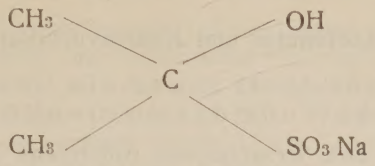
In pathologischen Harnen, besonders von Zuckerkranken, entdeckte es Petters (41), v. Jaksch (25) isolierte es zuerst aus normalem Harn.

In der Atemluft ist das Azeton von Petters entdeckt worden. Außerdem tritt es im Blut und gelegentlich im Schweiß, im Magendarmkanal und in dem Fäzes in geringen Mengen auf. Das Azeton ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Siedepunkt 56.1° bei 760 mm Barometerstand. In flüssiger Luft erstarrt es zu einer weißen, feinkristallinischen Masse, die bei —94.9° wieder schmilzt. Es mischt sich in jedem Verhältnis mit Wasser, Methyl- und Aethylalkohol, Methyl- und Aethyläther. Dichte bei 0° 0.8130, bei 4° 0.81249, bei 15° 0.7973. Molekularbrechungsvermögen 25.52. Verbrennungswärme bei konstantem Volumen 426.3 Kal., bei konstantem Druck 426.9 Kal. Als Dimethylketon gibt es alle Reaktionen der Karbonylgruppe sowie alle den Methyl- und Methylenketonen zukommenden Umwandlungen.

Mit Hydrazin, Hydroxylamin, Semikarbazid, Phenylhydrazin und dessen Substitutionsprodukten bildet es das Hydrazon (Bisdimethylazimethylen), Oxim, Semikarbazon und die verschiedenen Hydrazone. Die für den Nachweis wichtigsten dieser Produkte sind in nachfolgender Tabelle zusammengefaßt:

Bisdimethylazimethylen	$\begin{matrix} N:C\ (CH_3)_2 \\ \vert \\ N:C\ (CH_3)_2 \end{matrix}$	flüssig	S. P. 131°
Azetoxim	$(CH_3)_2\,C = NOH$	Prismen aus Wasser	Sm. P. 59-60°
Azetonsemikarbazon	$(CH_3)_2\,C = NNHCONH_2$	Nadeln	Sm. P. 187°
Azetonphenylhydrazon	$(CH_3)_2\,C = NNHC_6H_5$	Nadeln	Sm. P. 42°
Azeton-p-nitro phenylhydrazon	$(CH_3)_2\,C = NNHC_6H_5NO_2$	gelbe Nadeln aus Alkohol	Sm. P. 148° bis 148,56°

Natriumbisulfit addiert sich an die Karbonylgruppe unter Bildung der schön kristallisierenden Verbindung



die mit verdünnter Schwefelsäure oder Alkalikarbonaten leicht das Azeton in besonders reiner Form regeneriert. Noch leichter erreicht man die Befreiung des Azetons von Verunreinigungen mit Hilfe der Additionsverbindung mit Jodnatrium.

Durch Alkalihypochlorit, -hypobromit und -hypojodit wird Azeton zu Essigsäure oxydiert. Die Methylgruppe wird dabei als Chloroform bzw. Bromoform oder Jodoform frei: $CH_3\ COCH_3 + 3NaOBr = CBr_3H + CH_3\ COONa + 2\ NaOH$.

Zusammenhang der Azetonkörper.

Wie bereits oben erwähnt, scheidet der Mensch schon in normalem Zustand geringe Mengen Azeton in der Atemluft und im Harn aus; doch wird von einer Azetonurie, ebenso wie von einer Glykosurie gewöhnlich erst dann gesprochen, wenn die Ausscheidung die physiologischen Werte übertrifft. Tritt eine solche Steigerung ein, so sollte nach der bisher geltenden Lehre zunächst das Azeton an Menge zunehmen. Embden (7) und Folin (14) haben aber in neueren Arbeiten, die die annähernde quantitative Bestimmung der 2 Körper nebeneinander gestatten, festgestellt, daß sicher der größte Teil des Azetons als Azetessigsäure im Harn vorhanden ist.

Aus den Befunden im Urin darf man wohl den Rückschluß ziehen, daß im normalen und im pathologischen Blut das Azeton gänzlich oder zum überwiegenden Teil als Azetessigsäure enthalten ist. (Für Durchblutungsversuche an der überlebenden Leber ist das auch durch Embden nachgewiesen.) Daß aus der Azetessigsäure in den Lungen so leicht Azeton frei wird und abdunstet, kann möglicherweise mit gewissen Säuerungsvorgängen in der Lunge in Zusammenhang gebracht werden. Für die Atemluft geben J. Müller (38) 55 mg (30—80), L. Schwarz (49) 113 mg Azeton als Tagesmittel an. Borchardt und Lange (3) fanden weniger, nämlich am ersten Tage einer Kohlehydratkarenz, wo also schon eine gewisse Zunahme zu erwarten gewesen wäre, meistens nur 20—30 mg Azeton. Die normale Ausscheidung von Azeton im Urin beträgt bei gesunden Personen, die gemischte Kost genießen, 1—2—3 cg, gelegentlich angeblich sogar noch mehr (v. Jaksch (25), Engel (12), F. Hirschfeld (22), G. Rosenfeld (43) u. a.). Wahrscheinlich hat aber Rosenfeld mit seiner Behauptung recht, daß Werte über 1.5 cg bei voller gemischter Kost nicht mehr ganz normal sind.

Durch die Haut wird kein Azeton ausgeschieden (Joh. Müller [38]), selbst nicht nach reichlicher Aufnahme dieses Stoffes.

Azetonurie und Kohlehydratkarenz.

a) Die Kohlehydratkarenz als Ursache der Ausscheidung der Azetonkörper.

Es gibt nur eine Ursache des Auftretens der Azetonkörper in den Ausscheidungen: völliges Fehlen oder weitgehende Beschränkung der Kohlehydrate in der Nahrung oder aber ihre mangelhafte Verwertung im Organismus. Dieser Zusammenhang ist beim Diabetes zuerst Ebstein (5) und Bienner-Jänicke (26) aufgefallen: starke Fe-Cl_3-Reaktion trat bei ihren Kranken häufig im Anschluß an Fleischfettkost auf, und zwar manchmal sehr schnell (G. Rosenfeld [43]), um bei gemischter Nahrung wieder zu schwinden. G. Rosenfeld hat dann im Verein mit seinen Schülern als erster das gleiche für den gesunden Menschen festgestellt: reine Eiweißdiät führte allemal zu Azetonurie und Diazeturie (A. Ephraim [13], G. Honigmann [23]), außer wenn abnorm große Fleischmengen verzehrt wurden: A. Friedländer (15). Trotzdem in den Arbeiten der vier Autoren quantitative Bestimmungen fehlen, sind ihre Versuche stichhaltig: Ephraims Satz: „Bei allen Zuständen, in denen Azetonurie auftritt, ist eine Karenz der Kohlehydrate vorhanden", stützt sich zwar nur auf Untersuchungen am Diabetiker und am gesunden Menschen, er hat aber später durch entsprechende sorgfältige Versuche von F. Hirschfeld (22) (a) für die Acetonuria febrilis und carcinomatosa Bestätigung gefunden: „Die Annahme von dem Bestehen einer Acetonuria febrilis gastrica oder carcinomatosa ist nicht gerechtfertigt. Bei derartigen Kranken verläuft die Azetonausscheidung wie bei Gesunden."

Hirschfeld hat als erster die Azetonausscheidung quantitativ in systematischer Weise genau verfolgt und zahlreiche Belege für den ausschließlichen Einfluß der Kohlehydratkarenz beigebracht. Später hat Magnus-Levy (29) die Lehre von Rosenfeld und Hirschfeld dahin erweitert, daß auch die Oxybuttersäureazidosis den gleichen Gesetzen unterliegt wie die Azetonurie, und L. Mohr (36) hat weitere Belege dafür in einer zusammenfassenden Arbeit beigebracht.

Wenn der Diabetiker Azeton und Oxybuttersäure trotz Genusses von Kohlehydraten ausscheidet, im Gegensatz zum Gesunden, so kommt das daher, daß er den Zucker nicht mehr verbrennt; er lebt wie ein Gesunder, der nur Fleisch und Fett zu sich nimmt. Daß im Diabetes Azetonurie und Azidosis einen soviel höheren Grad erreichen als im normalen Zustand oder in anderen Krankheiten, beruht darauf, daß hier auch ein Teil des im Körper neu entstehenden (Eiweiß-) Zuckers oder gar aller unverwertet ausgeschieden wird. Beim Nichtdiabetiker wird dieser verbrannt und hält die Azidosis in bescheidenen Grenzen.

b) Höhe der Azetonkörperausscheidungen bei Kohlehydratkarenz.

Sowohl in den Versuchen mit vollem Hunger wie in denen mit Kohlehydratkarenz sind außerordentliche Unterschiede in der Höhe der Azidosis vorhanden. Alle Autoren, die sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt haben (Hirschfeld [22], Waldvogel [52], Mohr [36] usw.), haben nachdrücklich darauf hingewiesen. Zunächst zwei Beispiele, die den Verlauf und den Anstieg der Azetonurie und der Azidosis zeigen.

Beispiel 1.

Azetonausscheidung. Gesunde bei Fleischfettkost.

N.-Umsatz 17—23 g (F. Hirschfeld, Versuch 14 und 15 S. 200/201 seiner Arbeit).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
a)	0.05	0.10	0.14	0.19	0.29	0.35	0.38	0.40	0.38
b)	0.04	0.09	0.12	0.14	0.15	0.17	0.20	0.20	0.19

	10	11	12	13	14	15	Tag
a)	0.40	0.38	0.42	0.41	0.40	0.44	g Azeton
b)	0.21	0.20	0.19	0.20	0.21	0.24	g Azeton.

Beispiel 2.

Azeton und Oxybuttersäure bei Fleischfettkost (N.-Umsatz 14—19 g), täglich 20.0 $NaHCO_3$ (Magnus-Levy, Selbstversuch).

	Azeton	Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper als Oxybuttersäure berechnet
1.	0,07	0,40	0,52
2.	0,24	0,94	1,37
3.	0,45	2,10	2,90
4.	0,75	3,40	4,75
5.	0,90	4,40	6,02

Die Tabelle nächster Seite gibt eine Uebersicht bemerkenswerter Ergebnisse verschiedener Arbeiten.

Im allgemeinen scheint bei Entziehung aller Nahrung die Kurve der Azetonkörper schneller anzusteigen und höhere Werte zu erreichen als bei alleinigem Fortfall der Kohlehydrate. Zwei Ursachen halten eben bei Fleisch-Fettkost die Azidosis in etwas engeren Grenzen: der höhere Eiweißumsatz und der gegenüber vollständigem Hunger langsamere und gleichmäßigere Verbrauch der Kohlehydratvorräte.

	Wievielter Tag der Reihe	Azeton		Oxybuttersäure	Gesamt-Azetonkörper als Oxybuttersäure berechnet		Bemerkungen	Autor
		Urin	Atemluft		exkl. Atemazeton	inkl. Atemazeton		
I. Vollständiger Hunger								
Gesunder 1	4	0,5						Friedrich Müller
„ 2	5	0,78						
Hysterica	?	0,3—0,4	3,66	+			lange Zeit fast vollständig abstinierend	Nebelthau
Melancholica	?	0,6	3,55	+			lange Zeit vollständig hungernd	L. Schwarz
Gesunder	3	2,99?		10,85?	16,2?			
Magenleidendes Mädchen	3	1,99?		16,3	21,3		analyt. richtig?	Satta
							„ „	v. Noorden-Mayer
Berufshungerer Succi	23-30	0,4					Mittelwert	
		0,5					Maximum	Brugsch
Berufshungerin	3	0,64	0,27	8,4		10,0		
	7	1,02	1,47	12,9		17,4		Boeninger und Mohr
	15	2,25	1,78	17,6		24,8		
Gesunder (3)	1	0,06						
„Wüster Kerl“	2	0,06						
	3	0,062!						Waldvogel
Gesunder 2	2	0,297						
	3	0,699						
II. Fleischfettkost								
Gesunder	8	0,5						
„	8	0,87						Hirschfeld
„	7-10	1,3		7,0	9,3		$NaHCO_3$—Gebrauch	Gerhardt. Schlesinger
		a)	b)					
„ a) Fleisch + 120 Butter	1	0,056	0,348					
„ b) Fleisch + 300 Butter	2	0,144	0,953					
„	3	0,317	1,308					Geelmuyden
Gesunder	2	1,1		1,3				
	8	0 52	0,9				(I. Reihe)	L. Mohr
	7	0,75	0,42				(III. Reihe)	Borchardt und Lange

Für die unter Fleisch-Fettdiät selbst auftretenden Größenunterschiede der Azidosis bei verschiedenen Personen kommen folgende Ursachen in Betracht:

1. Die ungleiche Höhe des Eiweißumsatzes.
2. Verschiedenheit in den Glykogenvorräten.
3. Ungleichheit in deren Verbrauch. Kann man auch im allgemeinen darauf rechnen, daß im Hunger der Glykogenbestand in 2—3 Tagen einen sehr niedrigen Stand erreicht, so kommen doch auch schon hier manchmal auffallende Unterschiede vor. Wesentlich größer werden die Differenzen des noch wenig untersuchten Glykogenverbrauchs bei Kohlehydratkarenz sein.
4. Besonders wichtig scheint die vorangegangene Ernährung zu sein: bei brüskem Uebergang von stärkereicher Kost zu Fleisch-Fettdiät wird die Azidosis viel höher sein als bei langsamer Abgewöhnung der Kohlehydrate: der Organismus hat Zeit, sich anzupassen.
5. Genuß von Butter statt anderer Fette steigert die Azidosis (Beispiel bei Geelmuyden), da die Buttersäure relativ leicht große Mengen Oxybuttersäure liefert.
6. Möglicherweise sind Unterschiede in der Größe der Zuckerneubildung aus Eiweiß trotz gleichen Eiweißumsatzes bei verschiedenen Personen vorhanden.
7. Unterschiede in der Höhe der Bildung der Oxybuttersäure oder aber deren Oxydierbarkeit.

Die Muttersubstanzen der Azetonkörper.

Azeton ist durch Oxydation aus Eiweißkörpern durch Gärung aus Kohlehydraten dargestellt worden. Aber all diese Versuche im Reagenzglas sind für die Erkenntnis der Abstammung der Azetonkörper im Organismus ebensowenig richtunggebend oder gar beweisend, wie entsprechende Versuche über die Abstammung der Oxalsäure, in denen als Ergebnis oxydativer Reaktionen Oxalsäure gefunden wird. Gerade aus Substanzen, die gemäß ihrem Aufbau schon bei geringfügigen chemischen Eingriffen Azeton liefern wie bei Oxyisobutters und Mesityloxyd, entsteht es im Organismus nicht (L. Schwarz [47—49]), Azeton geht vielmehr im Körper anscheinend stets aus einer viergliedrigen Kohlenstoffkette hervor, aus der Azetessigsäure und mittelbar aus der Oxybuttersäure. Diese auf oxydativem Wege darzustellen, ist dem Chemiker nicht gelungen —, nicht einmal aus Buttersäure vermag er sie durch eine einfache „β"-Oxydation zu erzeugen, ein Mittel, dessen sich gerade der Organismus im großen bedient. Die ursprüngliche Annahme der älteren Autoren, die Azetonkörper stammten von den Kohlehydraten ab, mußte

fallen, als man die Abhängigkeit ihres Auftretens von der Kohlehydratkarenz erkannt hatte: die größten Werte für Oxybuttersäure werden gerade im schwersten Diabetes gefunden, da, wo auch der im Körper neugebildete Zucker nicht mehr verwertet wird.

Zum Beispiel:

Versuch IV	N-Bilanz	Azeton	
6. Tag	+ 1.9	0,233	Fleischfettkost (Hirschfeld)
7. „	+ 1.3	0,227	
8. „	+ 2.3	0,267	

Bis in die Mitte der 90er Jahre galt das zerfallende Körpereiweiß als Muttersubstanz der Azetonkörper (v. Jaksch [25], Rosenfeld [43—45], Honigmann [23], v. Noorden [39/40]). Hirschfeld (22) und Weintraudt (53) zeigten, der eine beim Stoffwechselgesunden, der andere beim Diabetiker, daß starke Azetonurie usw. auch bei N-Gleichgewicht und N-Ansatz auftreten und bestehen kann und daß sie umgekehrt trotz starker N-Verluste ausbleiben oder verschwinden kann.

z. B.

Versuch III	N-Bilanz	Azeton	
6. Tag	— 5.2	0,128	Fleischfettkost + 50 Rohrzucker (Hirschfeld)
9. „	— 3.8	0,020	
10. „	+ 1.1	0,016	

Seitdem wurde das umgesetzte Eiweiß schlechthin als Quelle des Azetons usw. angesehen, freilich ohne irgendwelche, auch nur einigermaßen sicheren Beweise. Auf den Zusammenhang zwischen Fett und Azetonkörpern wurde zuerst von Geelmuyden hingewiesen, er konnte bei Gesunden durch die Butterfütterung die Azetonmenge, wenn auch nicht regelmäßig, in die Höhe treiben. Auch Rosenfeld hatte wechselnde Ergebnisse bei Fettzulage, er gab aber seinen Versuchen die Deutung, daß Fett auf die Azetonurie nur soweit von Einfluß sei, als dadurch der Eiweißzerfall geändert würde, Geelmuyden (18) hat jedoch das Verdienst, seine Versuche richtig erklärt zu haben; er hat zunächst nicht die alleinige Abhängigkeit der Azetonkörper vom Fettzerfall betont, da seine Versuche nicht eindeutig ausfielen. In einer späteren Arbeit hat er zwei positive Versuche an sich angestellt, glaubt aber, daß die Wirkung des Fettes beim Menschen nicht ohne weiteres als ein Beweis dafür gilt, daß das Fett die Quelle der Azetonkörper sei. Waldvogel (52) hat diese Quelle an der Hand von neuen Versuchen mit Olivenöl als die einzig physiologisch gegebene erkannt; nachdem sich ergeben hatte, daß ein Zusammenhang zwischen Eiweißzerfall und Azetonkörperausscheidung nicht zu finden ist und daß Kohlehydrate die Azetonkörper zum Verschwinden bringen, schien Waldvogel nur das Fett

als Quelle derselben im menschlichen Organismus wahrscheinlich. Dann konnte auch Waldvogel bei Eiweißfettkost, bei völliger Inanition Diabetes durch Fetteinverleibung per os deutlich Azetonvermehrung erzielen. Entscheidend für die Ableitung der Azetonkörper von den Fetten wurden auch die Untersuchungen und Ausführungen von Magnus-Levy (31). Er fand bei einem Knaben an 3 Tagen zusammen 342 g Oxybutter- und Azetessigsäure im Harn (dazu kamen noch größere, nicht bestimmte Mengen Azeton in der Atemluft), denen nur 271 g umgesetztes Eiweiß gegenüberstanden. Da aus diesen aber noch große Mengen Zucker stammten (mindestens 120 g), konnten sie nicht allein auch noch 342 g Oxybuttersäure geliefert haben. Somit mußte das Fett vorwiegend oder gar ausschließlich für seine Genese in Anspruch genommen werden, und zwar vor allem die hohen Fettsäuren, die Stearin-, Palmitinsäure usw.

Daß aber auch die Buttersäure tatsächlich Oxybuttersäure liefern kann, wurde durch Fütterungsversuche von Leo Schwarz und weiter von A. Loeb festgestellt. Unter dem Eindruck der sicher begründeten Tatsache, daß die Fettsäuren Oxybuttersäure liefern, wurden sie vielfach als deren alleinige Quellen angesprochen. Mit Unrecht; denn auch das Eiweiß, das als Ganzes die Ausscheidung der Azetonkörper beim Gesunden deutlich vermindert, enthält einzelne Gruppen, die in Oxybuttersäure übergehen können. Das wurde erst klar, als man zur Prüfung der einzelnen Aminosäuren überging.

a) Aminosäuren und Fettsäuren als Muttersubstanzen der Azetonkörper.

Mit den Versuchen von H. Schwarz (49) 1900 erst begann die Prüfung der Wirkung chemisch einheitlicher Stoffe, die dann durch Embden (8) 1906, Baer und Blum (1) 1906, Borchardt und Lange (3) u. a. in großem Maßstab durchgeführt wurde. Dabei hat sich herausgestellt, daß nur einzelne der im Eiweiß enthaltenen Aminosäuren in Oxybuttersäure übergehen, zahlreiche andere dagegen nicht; unter den letzteren finden sich sogar solche, die die Ausscheidung der Azetonkörper herabsetzen.

Auch aus der Klasse der Fettsäuren sind zahlreiche Stoffe auf ihre Beziehungen zur Oxybuttersäure geprüft worden, darunter viele, die weder in der Nahrung noch auch im intermediären Stoffwechsel auftreten. Ihre Prüfung war geboten, um über den Abbau der Substanzen, die tatsächlich als Mutterstoffe der Oxybuttersäure in Frage kommen, ein Urteil zu gewinnen. Auch unter den Fettsäuren hat man ebenso wie bei den Aminosäuren zahlreiche Stoffe angetroffen, die die Ausscheidung der Oxybuttersäure vermindern.

Hier seien zunächst von allen geprüften Stoffen nur die übersichtlich zusammengestellt, deren Vorkommen im Stoffwechsel

wahrscheinlich ist. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit kann man folgende Einteilung vornehmen:

Oxybuttersäurebildner	Nicht-Oxybuttersäurebildner
Aminosäuren:	
Leuzin	Glykokoll
Tyrosin	Alanin
Phenylalanin	Valin
	Asparaginsäure
	Glutaminsäure

Fettsäuren:

Buttersäure	C_4		Propionsäure	
Kapronsäure	C_6		Normalvaleriansäure	
Kaprinsäure	C_8	= Säuren	(Heptylsäure)	$C_{(3+2x)}$
Kaprylsäure	C_{10}	$C_{(4+2x)}$	(Nonylsäure)	
Palmitinsäure	C_{16}		Essigsäure ?	
Olëinsäure	C_{18}			
Stearinsäure	C_{18}			

Diese Ergebnisse sind mittels zweier, prinzipiell verschiedener Methoden gefunden worden, durch das Studium des lebenden bereits in spontaner Azidosis befindlichen Organismus (Schwarz, Satta [45], Baer [2], Borchardt [3] u. a.) und durch Versuche an der überlebenden Leber.

Embden und Almagia (10) haben die wichtige Entdeckung gemacht, daß die lebenswarm dem Hunde entnommene Leber bei der Durchblutung „Azeton bildet", d. h. an das durchfließende Blut abgibt. In ein- bis zweistündigen Versuchen wurden pro Liter Blut 12—27 mg, in der Gesamtmenge des ausgeflossenen Blutes höchstens 40—50 mg Azeton gefunden (Embden und Kalberlah [8]). Wurden dem durchströmenden Blut Amino- oder Fettsäuren zugesetzt, so konnte eine weitere Zunahme des Azetons auf eine Bildung aus diesen Stoffen bezogen werden. In den Versuchen mit Tyrosin und Leuzin z. B. ergab sich in 1—1½ Stunden ein Zuwachs von 100—200 mg Azeton. Andere Stoffe ergaben freilich weniger bedeutende Ausschläge.

In der folgenden Zusammensetzung bedeutet ein + Zeichen, daß die betreffende Aminosäure eine Zunahme der Oxybuttersäure oder der Azetessigsäure hervorgerufen hat, ein − Zeichen, daß dies nicht der Fall war.

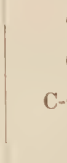
a) Beziehungen von Aminosäuren zu den Azetonkörpern.

	Embden	Baer und Blum		Borchardt	Mohr
	Hundeleber	Diabetiker	Hund	Fleischfettkost	Hunger
Glykokoll	—		—	—	+
Alanin	—		—	—	—
Valin	—				
Leuzin	+	+		+	—
Tyrosin	+	+			
Phenylalanin	+	+			
Asparaginsäure	—			—	
Glutaminsäure	—		—	—	
α Amino-N-Buttersäure	—				
α Amino-N-Kapronsäure	—				

Von den geprüften Substanzen scheinen nur Leuzin, Phenylalanin und Tyrosin in Oxybuttersäure überzugehen. Auch für die Fettsäuren wird eine tabellarische Zusammenstellung der bisher geprüften Substanzen die Uebersicht erleichtern.

b) Beziehungen von Fettsäuren zu den Azetonkörpern.

	Name	Synonyme	Formelbild	Schwarz	Embden	Baer und Blum I	Baer und Blum II	Andere Autoren
	Aliphatische Monokarbonsäure							
C_2	Essigsäure		CH_3-COOH				– (?)	+ (!) Satta
	Glykolsäure		$CH_2(OH)$-COOH				—	
C_3	Propionsäure		CH_3-CH_2-COOH	—			—	— Satta. + (?) Weintraudt
	Milchsäure		CH_3-$CH(OH)$-COOH	—			—	
C_4	-N-Buttersäure		CH_3-CH_2-CH_2-COOH	+	+	+		+ Loeb; + Rumpf usw.
	β-Oxybuttersäure		CH_3-$CH(OH)$-CH_2-COOH		+			

	Name	Synonyme	Formelbild	Schwarz	Embden	Baer und Blum I	Baer und Blum II	Andere Autoren
	Isobuttersäure	Dimethylessigsäure			—	—		
	α-Oxysobuttersäure			—	—			
C_5	N-Valeriansäure			—	—	—		
	Isovaleriansäure	β-Methylbuttersäure, Dimethylpropionsäure		+	+	+		
	Methyläthylessigsäure	α-Methylbuttersäure				+		
	Lävulinsäure	γ-Keton-N-valeriansäure						— Weintraudt
C_6	-N-Kapronsäure			+	+			
	α-Äthylbuttersäure	Diäthylessigsäure				+?		
	β-Äthylbuttersäure	Methyläthylpropions. = β-Methylvaleriansäure				+		
	Methylpropylessigsäure	α-Methylvaleriansäure				—		
	Isobutylessigsäure	γ-Methylvaleriansäure			—			
C_7	N-Heptylsäure				—			
C_8	-N-Octylsäure				+			
C_9	N-Nonylsäure				—			
C_{10}	N-Decylsäure				+			

	Name	Synonyme	Formelbild	Schwarz	Embden	Baer und Blum I	Baer und Blum II	Andere Autoren
	Aliphatische Di(Tri)karbonsäuren							
C_3	Malonsäure		COOH-C-COOH				—	— Satta
C_4	Bernsteinsäure		COOH-C-C-COOH				—	
	Weinsäure	Dioxybernsteinsäure	OH OH COOH-C - C-COOH					— Satta
C_5	Glutarsäure		COOH-C-C-C-COOH				—	
	Äthylmalonsäure		C C COOH-C-COOH			—		
	Methylbernsteinsäure	Brenzweinsäure	C COOH-C-C-COOH			—	—	
C_6	Zitronensäure		OH COOH COOH-C C-COOH					— Satta
	Aromatische Monokarbonsäuren							
	Phenyl α-Milchsäure		OH C_6-C-C-COOH		+			
	Phenyl β-Milchsäure		OH C_6-C-C-COOH		—			
	Phenylpropionsäure		C_6-C-C-COOH		—			
	Phenylacrylsäure	Zimtsäure	C_6-C = C-COOH		—			
	Homogentisinsäure		C_6-C-COOH		+			
	Phenylessigsäure		C_6-C-COOH		—			

Aus den Ergebnissen der Tabelle lassen sich im Anschluß an die von Baer und Blum sowie von Embden gegebene Darlegung folgende Sätze ableiten:

1. Säuren mit weniger als 4 Kohlenstoffatomen (Glykol-Propion-Milch-Malonsäure) geben keinen Anlaß zu einer Vermehrung der Azetonkörper.

2. Säuren mit 4C-Atomen in einer verzweigten Kette (Isobutter- und Oxyisobuttersäure) liefern keine Oxybuttersäure.
3. Eine Reduktion von Säuren der 4. Kohlenstoffreihe, die höher oxydiert sind als die Oxybuttersäure, zu dieser findet nicht statt (Bernstein-, Weinsäure, Azetessigsäure).
4. Von den normalen Fettsäuren mit mehr als 4C-Atomen bilden Oxybuttersäure nur jene mit g e r a d e r Kohlenstoffatomzahl, C_4, C_6, C_8, C_{10}, dagegen nicht die mit unpaarer Zahl C_5, C_7, C_9 (Embden und Marx [9]).

   Als typischen Oxybuttersäurebildner hat man die Buttersäure anzusehen (L. Schwarz [47/49] und A. Loeb [28]).

   Der Abbau der Fettsäure erfolgt wahrscheinlich durch Oxydation in der β-Stellung und darauffolgende Absprengung von 2C-Atomen (Knoop, Embden):

$$C_2x \cdot C \cdot C \cdot C \cdot COOH = C_2x - \underset{O}{C} \cdot C \;\Big|\; \cdot C - COOH$$

   d. h. ebenso wie möglicherweise auch ihr Aufbau bei der Synthese aus Traubenzucker durch Zusammenfügen zweigliedriger Kohlenstoffketten erfolgt (Hoppe-Seyler, Magnus-Levy).
5. Schwieriger ist die Deutung des Ueberganges von Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette in Oxybuttersäure. Bedingung ist jedenfalls, wie Baer und Blum betonten, das Vorhandensein einer geraden Kette von 4C-Atomen. Die genannten Autoren nehmen für die α und β substituierte Methyl- und Aethylbuttersäure eine Abspaltung der Methyl- oder Aethylgruppe an. Für die Methylbuttersäuren ist allerdings nichts anderes denkbar, nachdem Baer und Blum den Weg über Aethylmalonsäure und den über Methylbernsteinsäure ausgeschlossen haben. Denn diese beiden Säuren geben bei der Verfütterung keine Oxybuttersäure.
6. Dikarbonsäuren, die in Oxybuttersäure übergehen, sind noch nicht gefunden worden. Auch die drei Dikarbonsäuren der fünften Reihe, aus denen durch Abspaltung einer CO_2-Gruppe theoretisch Buttersäure entstehen könnte, erfahren offenbar eine Veränderung im Organismus nicht, da nach ihrer Verfütterung usw. keine Oxybuttersäure auftritt.

Glutarsäure	$COOH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\underset{COOH}{CH_2}$	$= \gamma$-Karboxylbuttersäure
Methylbernsteinsäure	$COOH\text{-}CH_2\text{-}\underset{COOH}{CH}\text{-}CH_3$	$= \beta$- „ „
Aethylmalonsäure	$COOH\text{-}\underset{COOH}{CH}\text{-}CH_2\text{-}CH_3$	$= \alpha$- „ „

Das gleiche gilt auch für die Zitronensäure, die man unter diesem Gesichtspunkt ja als $\beta\gamma$-Karboxyl-β-Oxybuttersäure schreiben könnte.

$$\begin{array}{l} CH_2 - COH\text{-}CH_2\text{-}COOH \\ | \qquad\quad | \\ COOH \quad COOH \end{array}$$

7. Ebenso wie für die niederen Fettsäuren hat man sich auch bemüht für die hohen Fettsäuren, die Bestandteile des Nahrungs- und Körperfettes, den Uebergang in Oxybuttersäure durch Fütterungsversuche zu beweisen.

Vergleich zwischen den einfachen Fettsäuren und den entsprechenden Aminosäuren.

Die Aminosäuren und die ihnen entsprechenden Fettsäuren verhalten sich in bezug auf ihre Fähigkeit, Oxybuttersäure zu bilden, gerade entgegengesetzt (Embden, Salomon und Schmidt).

Fettsäuren:		Aminosäuren:	
Buttersäure	+	α Aminonormalbuttersäure	—
Normalkapronsäure	+	α Aminonormalkapronsäure	—
Isovaleriansäure	+	Valin	—
Isobutylessigsäure	—	Leuzin	+

Das spricht jedenfalls dafür, daß die Abspaltung der Aminogruppe nicht unter Austausch gegen Wasserstoff stattfindet, daß aus der Aminosäure nicht die einfache zugehörige Fettsäure wird. Denn dann müßte z. B. aus Valin Isovaleriansäure, aus α-Aminobuttersäure Buttersäure, und aus diesen beiden Oxybuttersäure entstehen, was aber nicht der Fall ist. Soviel wir heute wissen, findet keine hydrolytische Desamidierung statt, sondern oxydativ über Ketonsäure. Der oxydative Abbau dieser Oxyfettsäuren findet offenbar anders statt als der der einfachen Fettsäuren, d. h. nicht durch Oxydation in β-Stellung und darauffolgende Abtrennung einer C_2-Gruppe. Sonst müßte aus Leuzin, aus dem Oxybuttersäure hervorgeht, Isobuttersäure werden, die bekanntlich nicht Oxybuttersäure liefert. Embden und ähnlich Baer und Blum nehmen Uebergang des Leuzins in α-Oxy-Isobutylessigsäure, Absprengung der CO_2-Gruppe und Oxydation des Restes zu Isovaleriansäure an, aus der ja Oxybuttersäure entstehen kann.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \end{array} \!\!> CH\text{-}CH_2\text{-}CH\text{-}COOH \rightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \end{array} \!\!> CH \cdot CH_2\text{-}CH\text{-}COOH \rightarrow$$

$$\begin{array}{l} | \\ NH2 \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{l} | \\ OH \end{array}$$

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \end{array} \!\!> CH\text{-}CH_2\text{-}COOH \text{ usw.}$$

b) Eiweiß und Fett als Muttersubstanz der Azetonkörper.

Nach unseren heutigen Kenntnissen kann es nicht zweifelhaft sein, daß sowohl Eiweiß wie Fette Oxybuttersäure liefern. Es ist somit unmöglich, für das einzelne im Harn gefundene Azetonmolekül anzugeben, aus welcher der zwei Quellen es stammt.

Hingegen kann und muß man sich aber fragen, wieviel Azetonkörper aus Eiweiß und Fettsäuren im Höchstfall entstehen können. Da nur der kleinere Teil der im Eiweiß enthaltenen Aminosäuren Oxybuttersäure liefert und jede einzelne natürlich weniger als ihr Eigengewicht, so wird man die Ausbeute an Oxybuttersäure aus 100 g Eiweiß, mit aller Vorsicht, auf nicht mehr als 30—40 g schätzen dürfen.

Für die Fettsäuren ergibt sich unter der Voraussetzung, daß ein Molekül Fettsäure nur je ein Molekül Oxybuttersäure liefert, folgende Rechnung:

Aus 1 Mol. Stearinsäure (284) kann entstehen 1 Mol. Oxybuttersäure (104),

Aus 1 Mol. Olëinsäure (282) kann entstehen 1 Mol. Oxybuttersäure (104),

Aus 1 Mol. Palmitinsäure (256) kann entstehen 1 Mol. Oxybuttersäure (104).

Aus je 1 Mol. der drei Säuren (822) können 3 Mol. Säuren entstehen (312). Aus 100 g Fettsäuren (= 105 Neutralfett) also $\frac{312}{822}$ = rund 38 g Oxybuttersäure.

Aus 100 g Fett demnach 36.2 g Oxybuttersäure.

c) Synthetische Bildung von Oxybuttersäure.

Eine synthetische Entstehungsweise von Oxybuttersäure haben Spiro und Magnus-Levy erwogen. Ausgehend von Nenckis Gedankengang, nach dem Azetaldehyd (oder eine ähnliche Gruppe) eine große Rolle bei den tierischen Synthesen spiele, übertrugen sie diese Vorstellung auf eine synthetische Bildung der Oxybuttersäure. Wie aus dem Azetaldehyd über Krotonaldehyd Buttersäure werden könnte, so würde möglicherweise bei gleichzeitiger Oxydation in β-Stellung Oxybuttersäure sich bilden. E. Friedmann (16) hat diesen Gedankengang aufgenommen, und die ihm zugrunde liegenden Vorstellungen weiter dahin präzisiert, daß aus 2 Molekülen Aldehyd Aldol entstehen könnte, aus dem dann mit Leichtigkeit Oxybuttersäure hervorginge.

$$CH_3\text{-}CHO + CH_3\text{-}CHO = CH_3\text{-}CHOH\text{-}CH_2\cdot CHO$$

$$CH_3\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}CHO + O = CH_3\text{-}CHOH\cdot CH_2\text{-}COOH$$

Friedmann (16) bedient sich zur experimentellen Prüfung dieses Gedankens des Embdenschen Verfahrens. Er durchblutet die herausgenommene Leber mit Rinderblut unter Zusatz von Aldehyd oder in anderen Versuchen von Aldol.

In den letzten Versuchen erhielt er eine deutliche Zunahme der Azetessigsäure. Es ist gewiß plausibel, daß das Aldol, als Aldehyd, zur entsprechenden Säure, der Oxybuttersäure oxydiert wird — die Physiologie bietet derartige Beispiele — und daß diese dann zu Azetessigsäure wird.

Stätte der Bildung.

Schon im normalen Zustand enthalten die Organe Azeton oder doch jodoformgebende Substanzen, die man als Azeton anspricht. (v. Jaksch [25]). Halpern und Landau (21) geben für die Organe normaler Kaninchen 1,8—5,2 mg Azeton pro 100 g an, im Hunger und bei Phloridzinvergiftung waren die Werte bis zum Doppelten gestiegen. Aehnliche Zahlen fand Geelmuyden (18/19) für den gesunden Menschen.

Milligramm Azeton in 100 g

	Muskeln	Blut	Leber	Nieren	Lungen	
Normale Kaninchen	1,87	1,87	3,64	3,39	5,24	Halpern u. Landau
Hungerkaninchen	1,83	2,87	4,25	4,71	7,53	Mittel zahlreicher Versuche
Phloridzin und Hunger	1,96	3,34	5,19	5,59	10,56	
Mensch	3,70	4,30	0,74	2,90	—	Geelmuyden nur 1 Versuch

Wesentlich stärkere Reaktionen auf Azeton geben die Organe bei ausgesprochener Azetonurie (v. Jaksch). Die höchsten Werte findet man in den Leichen von Diabetikern, die einem Koma erlegen waren (bis 30 mg Magnus-Levy, bis 70 mg auf 100 g Organ Geelmuyden [19]). Hier kann man auch Oxybuttersäure im Blut und in den Organen nachweisen (Minkowski [35], Magnus-Levy [30/33] [2,2‰], Huguonnencq [24] [fast ½%]), was übrigens auch sonst bei starker Azidosis außerhalb des Diabetes gelingt (z. B. L. Schwarz [47] bei einem verhungerten Geisteskranken). Aus dem verschiedenen Gehalt der Organe an Oxybuttersäure kann ein Schluß auf deren Bildungsstätte nicht gezogen werden. Dazu sind die Stoffe viel zu leicht diffusibel und werden leicht von den Zellen aus dem Blut angezogen. Geht doch das Azeton gelegentlich in den Magen und Darminhalt über und ist Oxybuttersäure selbst aus dem Mageninhalt eines an Koma Diabet. Verstorbenen isoliert worden (Mag-

nus-Levy [29]). Auch darin, daß man die Azetessigsäure in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Koma Diabeticum gefunden hat (Grünberg [20]), vermag man nichts Besonderes zu sehen, namentlich nicht in bezug auf die spezielle Pathogenese der nervösen Erscheinungen im Koma: ist Azetessigsäure im Blutserum vorhanden, so tritt sie eben wie alle Höhlenflüssigkeiten des Körpers über.

Man hat früher vielfach die Bildungsstätte der Azetonkörper in den Magenkanal verlegt. Diese Annahme, wie die vielen zu ihrer Unterstützung oder Widerlegung angestellten, wenig beweisenden Experimente werden hinfällig und überflüssig durch den einfachen Hinweis auf die riesigen Mengen, die im Diabetes und namentlich im Koma (bis 150 g am Tage) gebildet werden (Magnus-Levy [29]). Auch im Hungerzustand ist schon eine Ausscheidung von 20 g Azetonkörper und mehr am Tage beobachtet worden! Eine oxydative Bildung von Substanzen in diesem Umfang findet nie und nimmer im Darmlumen statt. Daß in ihm nicht doch gelegentlich vielleicht Spuren Azeton durch Gärung entstehen können — es gibt Gärungen, bei denen Azeton als Nebenprodukt auftritt (Brédaudat [4]) — soll nicht als unmöglich hingestellt werden; für das Problem des Azetonkörperstoffwechsels aber wäre ein solches nebensächliches Vorkommen ganz belanglos. Die Azetonkörper, die im Haushalt des Tieres eine Rolle spielen, sind keine Gärungsprodukte; ihre Bildung erfolgt nicht im Darmkanal, sondern in den Zellen des Körpers.

Welche Organe an diesem Prozesse beteiligt sind, war vorerst unbekannt. Erst v. Embdens (11) Versuche geben einen Anhalt, sie weisen zunächst auf die Leber hin. Nur sie, nicht aber Muskel, Nieren und Lunge bildeten, wenigstens beim Hunde, dessen Organe zu diesen Versuchen zur Verfügung standen, bei der Durchströmung mit normalem Blut Azetessigsäure.

Die Leber vermag ferner bei der Durchblutung aus zahlreichen Fett- und verschiedenen Aminosäuren — auch aus Oxybuttersäure — Azetessigsäure zu bereiten. Damit ist die Beteiligung dieses Organs an der Azetonkörperbildung auch für das lebende Tier so gut wie sichergestellt. Keineswegs läßt sich eine Anteilnahme anderer Organe an diesem Vorgang ausschließen. Auf eines kann man auch noch hinweisen: Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die Leber allein imstande sein soll, die niedrigen Säuremengen, die im Koma auftreten, allein, ohne Mithilfe anderer Organe zu bilden. Selbst die letzte Oxydation der Buttersäure zur Oxybuttersäure braucht sich nicht ausschließlich in der Leber zu vollziehen.

Ueberhaupt muß man bei der Frage nach der Bildungsstätte einer Substanz auseinanderhalten die Stätte, an der die letzte Oxydation oder Umprägung eines intermediären zu dem endgültigen Produkte (bei der Buttersäure zur Oxy- und Ketonsäure) stattfindet, und jene, wo der vorbereitende oxydative Abbau sich vollzieht. In Embdens Versuchen war die isolierte Leber allerdings imstande,

den Abbau so kohlenstoffreicher Körper, wie des Tyrosins, der Kaprinsäure (C_{10}) u. a., bis zur Azetessigsäure durchzuführen. Im lebenden Körper wird sich dieser Prozeß sicher auf verschiedene Organe verteilen: Der oxydative Abbau der hohen Fettsäuren bis herab zur Oxybuttersäure kann nicht nur in der Leber stattfinden, sonst müßte beim schweren Diabetiker und beim Fleischfresser, die 80% und mehr ihrer Energie aus Fetten beziehen, dies Organ fast ausschließlich die Stätte der Säurebildung sein. Mit welcher Kraftquelle würden dann die Muskeln arbeiten? Sie und jedenfalls auch andere Organe sind sicherlich an der Nutzbarmachung der in den Fetten usw. enthaltenen Energie, d. h. an ihrer Oxydation stark beteiligt.

Am Schlusse meiner Ausführungen möchte ich nicht versäumen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Hahn an der Universität München, meinen herzlichsten Dank für die Ueberlassung der Dissertation auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1. Baer und Blum: Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus I. Arch. f. exp. 55, 1906, S. 89.
2. — Einwirkung chemischer Substanzen auf Zuckerausscheidung u. Azidosis I. Hofm. Beitr. 10, 1907, S. 80. Einwirkung chemischer Substanzen auf Zuckerausscheidung und Azidosis II. Hofm. Beitr. 11, 1907, S. 101.
3. Borchardt und Lange: Aminosäuren und Azetonkörperausscheidung. Hofm. Beitr. 9, 1907, S. 116.
4. Brédaudat: Ueber einen neuen azetonbildenden Mikroben. Anm. Inst. Pasteur 20, 874 nach Maly 1906, 861.
5. Ebstein: Komplikationen des Diabetes. D. Arch. Klin. Med. 30, 1882, S. 1 (s. S. 11).
6. Embden: (e) Kongr. f. i. Med. 1907, S. 252.
7. — Lehre von der Azetonurie. Kongr. f. i. Med. 1907, S. 252.
8. Embden und Kalberlah: Azetonbildung in der Leber II. Hofm. Beitr. 8, 1906, S. 120.
9. Embden und Marx: Zur Lehre von der Azetonurie. Kongr. f. i. Med. 1907, S. 252.
10. Embden und Almagia: (a) Auftreten einer flüchtigen, jodoformbildenden Substanz bei der Durchblutung der Leber. Hofm. Beitr. 6, 1905, S. 44.
11. Embden und Salomon, Schmidt: (c) Azetonbildung in der Leber II. Hofm. Beitr. 8, 1906, S. 129.
12. Engel: Mengenverhältnisse des Azetons unter phys. und path. Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. 20, 1892, S. 514.
13. Ephraim: Zur physiol. Azetonurie. Dr.-Diss. Breslau 1885.
14. Folin: Determination of Aceton and Diacetic. Journ. of biological chemistry 3, 1907, S. 177.
15. Friedländer: Beiträge zur Azetonurie. Dr.-Diss. Breslau 1886.
16. Friedmann: Ueber eine Synthese der Azetessigsäure bei der Leberdurchblutung. Hofm. Beitr. 11, 1908, S. 202.
17. Geelmuyden: (e) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 23, 1897.
18. — Quantitative Bestimmung der Oxybuttersäure usw.
19. — Azetongehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbener. Zeitschrift f. phys. Chemie 41, 1904, S. 128.
20. Grünberger: Azetessigsäure in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Coma diabeticum. Ztrbl. f. i. Med. 1905, S. 617.
21. Halpern und Landau: Azetongehalt des Blutes und der Organe. Zeitschr. f. exp. Path. 3, 1906, S. 466.
22. Hirschfeld: Ueber die Azetonurie u. d. Coma diabeticum. Zeitschr. f. klin. Med. 28, 1905, S. 176; 31, 1897, S. 617.
23. Honigmann: Zur Entstehung des Azetons. Dr.-Diss. Breslau 1886.
24. Huguonnencq: Siehe bei Lépine Revue de médicin 8, 304, 1887.
25. v. Jaksch: Ueber Azetonurie. Zeitschr. f. phys. Chemie 6, 541 und über pathologische Azetonurie. Zeitschr. f. klin. Med. 5, 346.
26. Jänicke (Bienner): Zur sogenannten Azetonämie bei Diabetes. D. Arch. f. klin. Med. 30, 1882, S. 108.
27. Langstein-Neuberg: Verhandlung. d. Berl. phys. Ges. 1903, S. 114.

28. Loeb: Beeinflussung der diabetischen Azidosis durch das Nahrungsfett. Zentralbl. f. Stoffw. 3, 1902, S. 198.

29. Magnus-Levy: (a) Die Oxybuttersäure u. d. Coma diabeticum. Arch. f. Path. 42, 1899, S. 149.
(b) Die Azidosis im Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path. 45, 1901, S. 389.

30. — Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 42, 1899.

31. — Aufbau der hohen Fettsäuren aus Zucker. Berl. Phys. Ges. 1901 bis 1902, 15. III. 02.

32. — Die Azetonkörper.

33. — Die Oxybuttersäure usw. Exp. Arch. 42, 149, 1899, vgl. S. 188 und 220.

34. Minkowsky: Mitteilungen aus der Königsberger Klinik 1888.

35 — (a) Arch. exp. Path. 31, S. 181.

36. Mohr: Diabetische und nichtdiabetische Autointoxikation und Säuren. von Noorden, Klin. Abhandlung, Heft 4, 1904.

37. Mohr-Loeb: Beiträge zur Frage der diabetischen Azidosis. Zentralbl. f. Stoffwechsel 3, 1902, S. 193.

38. Müller Joh.: Die Ausscheidungsstätten des Azetons usw. Archiv f. exp. Path. 40, 1898, S. 351.

39. v. Noorden: Zitiert bei Mohr, Autointoxikationen, s. 37.

40. — Path. Stoffw., 1. Aufl., S. 176.

41. Petters: Untersuchungen über die Honigharnruhr, Prager Vierteljahresschrift 55, 81, 1857.

42. Rosenfeld: Zentralblatt f. i. Med. 1895.

43. — (a) Zur Pathologie u. Therapie des Diabetes. Dr.-Diss. Breslau 1895.
(b) Ueber die Entstehung des Azetons. D. med. Wochenschrift 1885, Nr. 40.
(c) Grundgesetze der Azetonurie. Zentralbl. f. i. Med. 1895, 1223.

44. — Zentralbl. f. i. Med. 1895.

45. Satta: Studien über die Azetonbildung I und II. Hofm. Beitr. 6, 1906, S. 1 und 376.

46. Skandinavisches Arch. f. Physiolog., Bd. 11, 1901.

47. Schwarz: (b) 18. Kongr. f. inn. Medizin 1900, S. 484.

48. — Arch. exp. Path. 40, S. 183.

49. — Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. f. klin. Med. 76, 233, 1903 s. S. 240.

50. Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, S. 309.

51. Upsala Läkäref 11: Suppl. Nr. 10 Hammarstens Festschrift (zu Geelmuyden).

52. Waldvogel: Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 38, 1899.

53. Weintraudt: (a) Ausscheidung von Azeton, Diazet- und Oxybuttersäure im Diab. mell. Arch. f. exp. Path. 34, 1894, S. 169.

Lebenslauf

Ich, Udo Kammermayer, wurde am 17. März 1907 als Sohn des Oberpostinspektors Eduard Kammermayer zu Zweibrücken geboren. Nach Besuch der dortigen Volksschule und des Humanistischen Gymnasiums legte ich am 27. Februar 1927 meine Reifeprüfung am Gymnasium zu Offenburg ab. Nach einem 8semestrigen Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München erlangte ich am 16. April 1932 die Approbation. Bis zum 1. November 1932 war ich als Assistent beschäftigt. Seit diesem Zeitpunkt bin ich als praktischer Zahnarzt in Feldmoching tätig.